UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1945-1946 — N° 80

DU STILBŒSTROL ET DES ANDROGÈNES DANS LE CANCER DE LA PROSTATE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 5 Avril 1946

PAR

Aimé-Will SANDOT

Elève de l'École principale du Service de Santé de la Marine
Diplomé de Médecine Coloniale
Croix de guerre avec palme
Né le 28 Avril 1921, à Macouba (Martinique)

Examinateurs de la Thèse : MM. RIVIÈRE, professeur, *Président* ; LOUBAT, professeur ; CHARRIER, professeur ; MASSÉ, agrégé — *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE J. PECHADE
20, rue Margaux, 20

1946

ADDENDUM

Page 35, ligne 19 :

Nos deux auteurs ont montré que le taux des phosphatases du sérum diminuait considérablement sous l'influence des œstrogènes, au point de devenir sensiblement normal (Cf. courbe des variations des phosphatases dans trente cas de métastases cancéreuses prostatiques, *in J. A. M. A.*, 20 mai 1942).

ERRATA

Page 19. — 4e ligne, lire : la tumeur de la première.

Page 43. — 9e ligne, et page 44, 20e ligne, lire : adrénostérone.

Page 46. — Au lieu de A 5, lire : Δ 5.

Page 54. — 3e ligne, lire : carcinose.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536508_0029

UNIVERSITE DE BORDEAUX
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1945-1946 — N° 80

DU STILBŒSTROL ET DES ANDROGÈNES DANS LE CANCER DE LA PROSTATE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 5 Avril 1946

PAR

Aimé-Will SANDOT

Elève de l'École principale du Service de Santé de la Marine
Diplomé de Médecine Coloniale
Croix de guerre avec palme
Né le 28 Avril 1921, à Macouba (Martinique)

Examinateurs de la Thèse { MM. RIVIÈRE, professeur, *Président*
LOUBAT, professeur
CHARRIER, professeur
MASSÉ, agrégé } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE J. PECHADE
20, rue Margaux, 20

1946

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ

ASSESSEUR : M. LABAT

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DENIGÈS, BEILLE, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET. PERY,

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	N.	Zoologie et parasitologie	SIGALAS.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	N.
Clinique chirurgicale et Gynécologique	N.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopedie	LOUBAT.
Clinique d'Accouchements	RIVIÈRE.	Clinique des maladies infectieuses	DAMADE.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.	Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique	N.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques	BONNIN.
Hygiène	N.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Médecine légale et déontologie	DERVILLEE.	Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale	RÉCHOU.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Chimie	CHELLE.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Pharmacie	VITTE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Physiologie	FABRE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Clin. méd. des mal. des enfants	FONTAN.		

PERRENS (Maladies mentales).

CHARRIER (Chirurgie générale). FAUGÈRE (Obst.trique)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	MAGENDIE.
Physiologie	N.	id.	POUYANNE.
Médecine Générale	PIÉCHAUD.	Obstétrique	N.
id.	N.	id.	MAHON.
id.	N.	Ophtalmologie	N.
id	BROUSTET.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	N...	Dermatologie et syphiligraphie	N.
id.	SARIC.	Physique médicale	N...
id.	DUBARRY.	Chimie Générale pharmaceutique et toxicologie	CASTAGNOU.
Chirurgie Générale	N...	Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD.
id.	MASSÉ.	Pharmacie	MESNARD.
id.	N...	id.	N.
		Histoire natur. médicale et parasitologie	R. MANDOUL.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.	Botanique	GIRARD.
Accouchements	MAHON.	Cryptogamie	GIRARD.
Puériculture	FAUGÈRE.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL.	Bactériologie	MOUREAU.
Urologie	N...	Physiologie	Mlle ROUGIER
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Chimie biologique	TAYEAU.
Ophtalmologie	N...	Parasithologie et biologie appliqué	PAUTRIZEL.
Anatomie	J. BEAUVIEUX	Pathologie chirurgicale	J. VILLAR.
Chimie minérale	CASTAGNOU.		CHAVANNAZ.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

Votre souvenir m'aide chaque jour à vous ressembler davantage !

A MES PARENTS

Vous savez combien est grande ma piété pour vous, en qui j'ai trouvé le plus cher des amis et une seconde mère. Votre affection m'est un précieux bien : puissé-je m'en montrer toujours digne.

A MES FRÈRES, A MA SŒUR

A MA GRAND'MÈRE, A MA MARRAINE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS DE MARTINIQUE

A MES AMIS DE LA MÉTROPOLE

Vous qui m'avez permis de découvrir le visage de cette vraie France qu'il nous plaît d'imaginer de par-delà les mers.

A MES CHEFS ET MES CAMARADES
DES MARSOUINS

A MES CHEFS ET MES CAMARADES
DES FUSILIERS-MARINS

A MES CAMARADES
DE L'ECOLE DE SANTÉ NAVALE

A MONSIEUR LE MÉDECIN PRINCIPAL
DE LA MARINE, MOLLARET

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHAUVET

nos sentiments reconnaissants.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DEMANGE

que nous remercions très vivement de l'aide bienveillante et toute désintéressée qu'il a bien voulu nous prêter.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HARANT

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF
DE PREMIÈRE CLASSE DE LA MARINE GALIACY

Commandeur de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Directeur de l'École principale du Service de Santé
de la Marine

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF
DE DEUXIÈME CLASSE DE LA MARINE BOURRET

Chevalier de la Légion d'Honneur
Commandeur du Niçham-Iftikar
Officier du Ouissan-Alaouite
Sous-Directeur de l'École principale
du Service de Santé de la Marine

A MONSIEUR LE DOCTEUR HENRY DUVERGEY

Chef de Clinique urologique
a la Faculté de Médecine de Bordeaux
Lauréat de la Faculté, des Hôpitaux,
et de l'Académie de Médecine

dont les étudiants apprécient chaque année la qualité de l'enseignement, notre très affectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MASSÉ

Chirurgien des Hôpitaux

Hommage respectueux.

A NOTRE MAITRE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARRIER

Chirurgien des Hôpitaux
Membre correspondant de l'Académie de Chirurgie
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction publique

dont l'enseignement particulièrement vivant et écletique au lit du malade, nous a fait découvrir un côté ignoré de notre métier, notre entière gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUBAT

Professeur de Clinique chirurgicale infantile
et orthopédique
Membre associé national de l'Académie de Chirurgie
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction publique

Hommage respectueux.

A NOTRE MAITRE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR DARGET

Professeur de Clinique des maladies du rein
et des voies urinaires
Chirurgien des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier d'Académie

Mon cher Maître,

A vous dont la grande bonté et la bienveillance nous ont guidé et suivi au cours de nombreux mois, permettez que nous apportions ici l'hommage de notre attachement le plus profond.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR RIVIÈRE

PROFESSEUR DE CLINIQUE D'ACCOUCHEMENTS
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, nos sentiments très respectueux et reconnaissants.

DU STILBŒSTROL ET DES ANDROGÈNES DANS LE CANCER DE LA PROSTATE

AVANT-PROPOS

L'introduction du stilbœstrol en pathologie prostatique, eut un très grand retentissement en Amérique, il y a cinq ans, et l'on crut même que, grâce à ses merveilleux effets, le médicament était appelé à détrôner toutes les thérapeutiques qui jusqu'alors avaient réuni les suffrages des urologistes. Le stilbœstrol ne fut appliqué en France au traitement du cancer prostatique que deux ans plus tard et reçut des spécialistes un accueil a priori moins enthousiaste : c'était en effet l'époque où les androgènes jouissaient d'une certaine faveur, sinon en matière de cancer, du moins dans la thérapeutique de l'hypertrophie. M. le Professeur Darget a été le premier à réunir chez nous dès 1944 un nombre assez important d'observations de malades cancéreux prostatiques traités dans son service par le stilbœtrol. Depuis, il s'est beaucoup intéressé à cette nouvelle page thérapeutique de la pathologie urinaire et nous lui devons d'avoir bien voulu nous confier un travail qui avait pour objectif d'apporter une réponse à l'une des hypothèses soulevées par l'action de l'œstrogène de Dodds sur le cancer de la prostate.

PREMIERE PARTIE

STILBŒSTROL ET CANCER PROSTATIQUE

CHAPITRE PREMIER

QUELQUES GENERALITES CONCERNANT LA GRAVITE DU CANCER DE LA PROSTATE ET SA THERAPEUTIQUE

C'est avec un grand scepticisme que fut accueillie, dans notre pays en 1943, l'extraordinaire nouvelle qui nous arrivait d'outre-Manche : le cancer de la prostate était vaincu, grâce à une hormone de synthèse, et allait désormais rentrer dans le cadre des affections radicalement curables. Ce scepticisme avait certes sa raison d'être : porter le diagnostic de cancer prostatique, n'était-ce pas, en effet, jusqu'à ce jour, affirmer l'existence d'un néoplasme fatal à brève échéance ? « J'ai calculé la durée moyenne de la maladie, nous dit Cibert ; elle est de trois ans, comme la durée moyenne des cancers laissés à leur évolution spontanée ». N'était-ce pas aussi s'avouer son impuissance en face de l'infortune du patient : cachexie prochaine, douleurs atroces, infection urinaire, servitude de la sonde à demeure, cystostomie terminale, etc., sombres perspectives sur lesquelles les ressources de la thérapeutique ne jetaient qu'une faible lueur d'espoir.

Quelles raisons peuvent expliquer la gravité de l'affection ?

Elles sont de trois ordres : anatomo-pathologique, clinique et thérapeutique.

Il existe un cancer de la prostate proprement dit, ou cancer glandulaire, parce que développé aux dépens de la glande elle-même, avec ou sans adénome coexistant, et un cancer qui résulte de la transformation de l'adénome pré-existant, lequel a donc en pareil cas, dégénéré. Rapidement, le néoplasme se propage, envahissant puis effondrant le plan de clivage péri-prostatique. Les vésicules séminales sont souvent les premiers organes atteints, et les ganglions hypogastriques, iliaques externes, aortiques, inguinaux, ne tardent pas à faire les frais d'un nouvel essaimage. Quel habile chirurgien pourrait alors prétendre à une exérèse lymphatique totale ? Enfin, la vessie, à une période avancée de la maladie, et les tissus du petit bassin, sont à leur tour envahis : la carcinose prostato-pelvienne est constituée.

Les raisons d'ordre clinique relèvent du fréquent retard apporté dans le diagnostic de la tumeur maligne. Tel malade vient consulter son médecin pour manifestations dysuriques ou accidents de rétention. Un traitement médical est institué et c'est la persistance ou souvent l'aggravation des troubles urinaires qui conduit le patient au spécialiste. Tel autre malade souffre d'un point douloureux osseux au niveau d'un membre. Le diagnostic a erré déjà quelque temps quand, en dernière analyse, on songe à pratiquer un toucher rectal, révélateur. D'autres fois encore, le néoplasme évolue à bas bruit et est une découverte d'examen anatomo-pathologique, chez un malade que l'on soignait depuis de longs mois pour prostatite chronique.

De quels moyens disposons-nous pour lutter contre le cancer de la prostate ?

Au point de vue thérapeutique, on peut, avec le Professeur Marion, diviser les cancers prostatiques en deux classes : les cancers opérables et les cancers inopérables. Appartiennent à la première, les néoplasmes qui, dépis-

tés au tout début de leur évolution, n'ont pas diffusé dans le tissu cellulaire péri-prostatique et péri-vésiculaire. Ils sont donc limités par un plan de clivage, lequel n'existe plus dans les cancers inopérables. La tumeur de la seconde catégorie est à même de bénéficier d'une opération qui n'est guère plus dangereuse ou moins satisfaisante dans ses résultats, qu'une adénomectomie. Mais comme nous l'avons dit plus haut, ces cas de cancers opérables sont rares, le diagnostic précoce étant rarement posé.

Quant aux cancers inopérables, notre arsenal thérapeutique nous offre pour les traiter des méthodes variées, mais, disons-le dès maintenant, bien insuffisantes. Nous ne citerons que pour mémoire *l'exérèse large* et la *cystostomie sus-pubienne,* toutes deux inopérantes et qui, après avoir connu une ère de prospérité de courte durée, ont été abandonnées. Aujourd'hui, il semble qu'il faille retenir surtout la *résection endoscopique* et la *radiumthérapie.*

La résection trans-urétrale a été bien étudiée par Cibert, Pugeat et Ferreira Paulo (1). Ses indications telles que les rapporte Couvelaire (2) sont précises.

« Contre la dysurie, son efficacité est prouvée à condition de donner à la résection une étendue suffisante. Dysurie simple, rétention chronique incomplète, rétention avec distension, imminence de rétention complète, ou a fortiori, rétention complète en sont les indications habituelles. Contre la pollakiurie son action n'est certaine que si la fréquence des mictions est le reflet d'une rétention incomplète. Elle n'influe pas ou peu sur la pollakiurie sans rétention de certaines tumeurs exubérantes... »

Elle est destinée tout particulièrement au cancer prostatique rétractile, « à forme de squirrhe, la ficelle sclé-reuse qui étrangle le col et le rend rigide », cancer dysectasiant de Cibert.

La tumeur, dans ces conditions, est « facile à travailler » et c'est ce qui fait l'intérêt de la méthode dont il ne convient pas d'exagérer l'importance, du reste :

« Là où la chirurgie radicale est impossible et meurtrière, là où la cystostomie est une infirmité cruelle, elle mérite une place de choix. Il convient de la considérer seulement comme une méthode thérapeutique palliative susceptible de lutter contre la sténose du col vésical et les troubles graves qui en sont la conséquence directe et curable. A ce prix, elle ne saurait décevoir » (A. Couvelaire). (1)

La radium thérapie, elle, est rarement employée seule ; on lui associe ordinairement la chirurgie et la radiothérapie.

Appliquée systématiquement dans le service du Professeur Darget toutes les fois que l'indication s'en présentait — malade à l'état général relativement bon et ne relevant pas de l'un des procédés ci-dessus mentionnés — elle s'est montrée d'une efficacité souvent encourageante. Qu'il se soit agi de la voie périnéale, transvésicale ou transurétrale, souvent nous avons constaté une amélioration fonctionnelle notable du malade avec fonte partielle de la masse tumorale. Ajoutons cependant que l'irradiation totale du néoplasme et de ses métastases lymphatiques par les aiguilles radifères est pratiquement irréalisable. En tout cas, si le réveil en flambée de la tumeur nous a paru rare, si les malades ont pu bénéficier d'une survie dans des conditions acceptables — disparition des troubles fonctionnels, amélioration de l'état général — il ne nous semble pas que cette survie ait dépassé de beaucoup les délais habituels que la maladie leur impartit.

CHAPITRE II

EMPLOI DES ŒSTROGENES DE SYNTHESE

Possibilités thérapeutiques très limitées, telle était donc jusqu'à ces dernières années, la conclusion que nous devions accepter, bon gré mal gré, en matière de cancer prostatique, quand Dodds nous annonça que le diéthylstilbœstrol, œstrogène de synthèse, avait triomphé de la maladie.

Une telle assertion s'opposait, il va sans dire, aux résultats des travaux de Lacassagne (3) qui, peu de temps auparavant, avait provoqué l'apparition d'adéno-carcinomes mammaires chez la souris traitée par le diéthylstilbœstrol. De plus, parmi les différentes théories de la pathogénie de l'adénome prostatique qui s'affrontaient alors, la primeur n'allait-elle pas à celles qui voyaient dans l'hypertrophie la traduction d'une stimulation de la région utriculaire — reliquat féminin, disaient leurs défenseurs — par les substances œstrogènes de l'économie ?

Mais aujourd'hui, les faits ont heureusement parlé. Et s'il est vrai que l'on ne peut se rallier entièrement à l'optimisme du début, s'il est vrai qu'il n'est pas donné de croire à la cure radicale du cancer prostatique, il n'en demeure pas moins que, dans un nombre élevé de cas, les résultats ont atteint au prodige. De grandes espérances

nous sont permises, une nouvelle porte s'ouvre sur l'avenir.

A). — *Le stilbœstrol*

Ce sont les travaux de Butenandt, Laqueur, Doisy, Girard... qui ont établi que la folliculine, l'hormone sexuelle femelle existe sous trois formes chimiques : l'œstradiol, l'œstrone, l'œstriol.

Quand elles furent isolées, on s'aperçut que le noyau phénanthrénique que l'on retrouve également dans les hormones mâles (testostérone, androstérone), l'hormone du corps jaune (progestérone), l'hormone cortico-surrénale, etc., formait leur squelette commun. Une première conclusion s'imposait : ce noyau phénanthrénique ne pouvait être responsable de l'activité œstrogénique des trois folliculines humaines, puisque les trois dernières hormones ci-dessus énumérées en sont totalement dénuées. De plus, grâce au test d'Allen-Doisy (cornification sous l'influence de l'œstrogène des cellules vaginales de la souris ou de la rate castrée), on put mettre en évidence de grandes différences d'activité entre l'œstradiol, l'œstrone et l'œstriol. Un gramme de la première de ces substances correspond à 25.000.000 d'unités souris, tandis que la même quantité d'œstrone et d'œstriol correspondent respectivement à un million et 75.000 unités souris.

Le squelette phénanthrénique ne semblant pas indispensable, Dodds et ses collaborateurs s'attachèrent à rechercher l'activité œstrogène d'un grand nombre de composés synthétiques qui avaient vu le jour dans leur laboratoire. C'est ainsi que, par des artifices de préparation, en établissant une double liaison entre les deux groupements méthylène qui s'unissent à deux phénols pour former le diphényléthane, Dodds, Goldberg, Lawson et Robinson isolèrent finalement le dérivé dihydroxylé et diéthylé du *stilbène* qui reçut d'eux le nom de stilbœstrol (4.- 4 dihy**droxy α-β diéthyl-stilbène).**

Or, l'activité physiologique du stilbœstrol est extrêmement voisine de celle des folliculines naturelles, malgré leurs différences structurales. Voici, résumés par Schockaert, leurs nombreux points de ressemblance :

« 1° Les deux substances ont une activité identique en ce qu'elles stimulent toutes les deux :

» a) la croissance et le fonctionnement des organes génitaux femelles ;

» b) la prolifération du myomètre et de l'endomètre ;

» c) la préparation de l'endomètre par une phase de prolifération à l'action décidualisante de la progestérone ;

» d) la croissance de la muqueuse vaginale et la formation à ce niveau de dépôts de glycogène avec acidification du vagin (Schockaert, Delrue et Ferrin) ;

» e) la stimulation de la croissance des acinis et des canaux excréteurs de la mamelle ;

» f) le déclenchement du rut ;

» g) la production d'une hyperplasie de l'endomètre si les doses dépassent la dose physiologique ;

» 2° Leur action anti-pré-hypophysaire antérieure est également identique.

» a) freinage de l'activité lactogène de la pré-hypophyse ;

» b) freinage de l'activité gonadotrope avec mise au repos des ovaires ou des testicules ainsi que des organes génitaux secondaires chez le mâle ;

» c) freinage de l'activité thyréotrope avec diminution passagère de la consommation d'oxygène.

» d) freinage de l'activité pré-hypophysaire de croissance chez les animaux non complètement développés ;

» e) inhibition de l'apparition des cellules de castration dans le lobe antérieur de l'hypophyse chez les animaux castrés.

» 3° Leur action anti-progestinique est également identique.

» Un surdosage de folliculine ou de stilbœtrol empêche la nidation des embryons et provoque leur expulsion précoce ou leur résorption.

» 4° Toutes deux ont une action féminisante sur les embryons non expulsés et le plumage du chapon » (4).

Le stilbœstrol apparaît donc comme une substance synthétique d'une constitution chimique différente de celle de la folliculine, mais possédant toutes les propriétés physiologiques essentielles de cette dernière.

B). — *Stilbœstrol et cancer prostatique*

Quand, après lecture de la surprenante observation de Decoux (de Paris), le Professeur Darget décida, il y a deux ans, de traiter les malades de son service par le stilbœstrol, on ignorait à cette époque, en France, quels travaux avaient conduit à la découverte de la nouvelle thérapeutique.

Ces travaux sont ceux de Huggins et Clarke. Vers le milieu de 1940, ces deux urologistes américains achevaient une série d'expériences entreprises sur des chiens atteints d'hypertrophie prostatique. Ils avaient constaté que l'injection d'hormones œstrogènes sous forme de diéthylstilbœstrol provoquait une diminution sensible et rapide du volume de la glande et, à l'échelle microscopique, une atrophie très marquée des éléments épithéliaux. En administrant aux chiens des hormones mâles, ils enregistrèrent une accentuation de l'hypertrophie pré-existante ; au contraire, cette augmentation de volume n'était pas obtenue quand la castration ou l'injection d'œstrogène avaient été pratiquées dans le même temps.

Ces auteurs ne tardèrent pas à passer de l'expérimentation à la clinique et eurent l'idée de traiter un de leurs malades atteint de cancer prostatique par le dipropionate d'œstradiol : en quelques jours, troubles urinaires et dou-

FIGURE 1

Radiographie du bassin et de la colonne lombaire, faite avant tout traitement.

Métastase au niveau de L 5. et de l'articulation sacro-iliaque.

FIGURE 2

Radiographie des mêmes régions après quarante-cinq jours de traitement par le stilbœstrol.

leurs disparaissaient, l'état général s'améliorait et le sujet pouvait se croire guéri. L'œstrogène avait eu un effet quasi miraculeux.

Depuis, les exemples se sont multipliés et aujourd'hui la littérature anglo-saxonne compte de nombreuses observations de ce type.

Pour mettre en évidence l'action du stilbœstrol, nous allons, à titre d'illustration, relater ici l'histoire détaillée d'un de nos malades :

OBSERVATION I

M. D..., âgé de 68 ans, cultivateur.

Depuis un an, du mois d'août 1944 au mois d'août 1945, se sont installés progressivement chez lui les troubles urinaires suivants : pollakiurie, à la fois diurne et nocturne, suivie d'une incontinence d'urine et enfin d'une dysurie avec douleurs très marquées au moment des efforts mictionnels. Dans le même temps, le malade perd l'appétit et maigrit de 15 kgs. Dès la deuxième semaine du mois d'août, son état s'aggrave du fait de la brusque apparition : 1° de vives douleurs à type de lumbago calmées par l'immobilité, mais réveillées au moindre mouvement ; ces douleurs s'irradient vers le sacrum et les os iliaques ; 2° d'une constipation opiniâtre.

Le médecin consulté fait admettre M. D..., dans le service d'urologie de l'Hôpital du Tondu. Le toucher rectal pratiqué révèle une masse prostatique dure, ligneuse, non limitée latéralement, des dimensions d'une mandarine. L'urétrographie rétrograde confirme les résultats du toucher. Une radiographie du bassin et de la colonne lombaire révèle des lésions typiques de métastases cancéreuses : image de condensation alternant avec des points de décalcification et de destruction osseuse. Une sonde à demeure est mise en place, et une médication instituée en

vue de relever l'état général. Au début du mois de septembre, une implantation d'aiguilles de radium par voie périnéale n'entraîne qu'une amélioration passagère : quinze jours plus tard, en effet, la masse tumorale a très légèrement diminué de volume dans sa moitié gauche, mais les troubles signalés plus haut persistent aussi intenses.

Le distilbène [1] est administré le 26 novembre. Le lendemain, le malade peut abandonner sa sonde, sa dysurie disparaît, de même que les douleurs vertébrales, iliaques, vésicales et urétrales. Dans la semaine qui suit, il retrouve son entrain. Il a bon appétit et quitte l'hôpital.

Le traitement sera poursuivi à raison de 10 mmgr. de distilbène par jour. Le 15 décembre, l'état général est très amélioré et les résultats sont très satisfaisants : diminution de volume de la tumeur déjà appréciable ; le résidu vésical qui s'élevait à 370 cc. au cours de l'été, n'est plus que de 25 cc. Le malade urine normalement.

A la date du 15 janvier 1946, mêmes constatations heureuses ; augmentation de poids de 5 kgs, la tumeur est réduite de moitié. Une deuxième radiographie du squelette, faite à cette date, montre que l'aspect du début s'est modifié dans le sens d'une régression du processus cancéreux. Les images de décalcification et de condensation sont en effet bien moins prononcées qu'au début de l'été, comme en témoignent les radiographies précédentes.

AUTRES OBSERVATIONS

OBSERVATION II [2]

M. C..., 55 ans, présente depuis septembre 1943, de la dysurie et de la pollakiurie. Il urine trois ou quatre fois par nuit. Le malade entre à la clinique du Professeur Darget le 2 août 1944.

(1) Le stilbœstrol est vendu dans le commerce sous le nom de distilbène.

(2) Les observations numérotées de II à X sont empruntées au Professeur Darget et au docteur H. Duvergey (*in Journal d'urologie*, tome 52, n° 10).

Sa prostate est du volume d'un poing — hypertrophie intéressant surtout le lobe gauche — irrégulière et dure, manifestement néoplasique. Seule une petite sonde en gomme pénètre difficilement après avoir franchi tout un défilé prostatique. La vessie distendue est évacuée lentement, l'azotémie est de 0,70 gr. La sonde à demeure est laissée dix jours en place et un traitement par le distilbène à raison de 10 mmgr. par jour est institué. Rapidement, une sonde de calibre supérieur peut être substituée à la première et dix jours plus tard, l'azotémie étant devenue normale, le volume de la prostate ayant déjà diminué très notablement, la sonde est supprimée. La miction spontanée se rétablit facilement.

Après vingt jours de traitement, notre malade est transformé, il urine normalement, son résidu est de 50 cmc., la prostate est réduite de moitié, et le 25 août, se considérant guéri, il quitte la clinique promettant de revenir.

Il reparaît le 30 octobre pour contrôle et présente alors toutes les apparences de la santé : il urine très facilement une à deux fois la nuit, son résidu est de 20 cmc. Cependant, malgré une fonte très importante de la prostate, il persiste à gauche un noyau dur, gros comme un petit œuf de pigeon. Une deuxième cure de distilbène est ordonnée. Le malade est revu le 8 décembre. Il se sent parfaitement bien, vide complètement sa vessie, mais conserve au niveau du lobe gauche un noyau gros et dur qui montre bien que, cliniquement, le néoplasme n'a pas complètement disparu.

OBSERVATION III

M. S..., 60 ans, consulte en août 1944 pour troubles de dysurie datant de huit à dix mois, progressifs, l'obligeant à quitter le lit en moyenne huit fois par nuit. Depuis neuf semaines, il se plaint de douleurs vives de la racine de la cuisse et même du bras gauche. Il avait pris récemment l'avis d'un chirurgien qui avait proposé une simple cystostomie de dérivation non acceptée. Il est très amaigri, très fatigué et vide incomplètement sa vessie.

Sa prostate se présente comme une masse irrégulière de consistance ligneuse ; le lobe droit est particulièrement gros, se prolongeant en arrière par un plan ferme mal limité. Il s'agit manifestement d'un néoplasme grave de la prostate pour lequel une cure de distilbène à 10 mgr. par jour est instituée.

Quelques semaines plus tard, le malade nous annonce une « amélioration foudroyante », pour employer son expression. Dix jours après le début du traitement, on peut noter une disparition presque complète des douleurs dont il n'est plus question après dix-huit jours. L'appétit est redevenu normal, le piods a augmenté de 4 kilos, le résidu est de 45 cmc. Le nombre de mictions est ramené à deux par nuit, la prostate est transformée en un plan ferme avec une nodosité à peine saillante du lobe droit.

En novembre, après deux cures complémentaires de distilbène 5, le poids a encore augmenté de 6 kilos ; le faciès est excellent, le teint coloré, le résidu vésical de 25 cmc. et toute douleur a totalement disparu. Quant à la prostate, elle est réduite à une petite masse de consistance quasi normale, continuée en arrière par un plan un peu plus ferme.

OBSERVATION IV

M. L..., 64 ans, consulte en juin 1944 pour dysurie (fréquence quatre à cinq mictions par nuit). Prostate volumineuse, irrégulière, dure, sur le lobe droit, avec fusée le long de la vésicule séminale jusqu'à l'excavation sacrée. Une sonde ne peut pénétrer jusqu'à la vessie ; elle est arrêtée dans sa traversée prostatique. Après une radiographie négative du squelette, on prescrit un traitement par le distilbène (10 mgr. par jour).

En juillet, le malade revient très amélioré : sondage aisé, résidu inexistant, prostate notablement diminuée de volume.

Le 8 décembre, après trois cures de distilbène, l'état est pleinement satisfaisant : mictions faciles, résidu toujours nul.

Au niveau du lobe droit de la prostate, on note seulement une saillie encore importante. Un traitement complémentaire par le radium est envisagé, traitement qui, au début, n'était pas réalisable.

OBSERVATION V

M. C..., 63 ans ; depuis décembre 1944, se plaint de dysurie, urinant trois ou quatre fois la nuit, avec parfois incontinence nocturne. Il a maigri de huit kilos en deux ans. Etat général altéré. Azotémie 0,65. Prostate augmentée de volume, en masse, très dure, et provoquant un rétrécissement annulaire de l'ampoule rectale. Radio du squelette négative. Traitement par le distilbène.

En février 1945, après deux cures à l'œstrogène de synthèse, nous constatons que l'état général s'est transformé, l'azotémie est redevenue normale, les mictions sont faciles. Pas de résidu. Prostate considérablement réduite de volume. L'ampoule rectale a retrouvé presque complètement ses dimensions normales. Le traitement continue.

OBSERVATION VI

M. F..., 65 ans, vient consulter le Professeur Darget en avril 1941 pour rétention incomplète avec résidu de 800 cmc. Grosse prostate néoplasique, à prédominance sur le lobe droit. Il s'agit d'un cas grave qui est opéré en mai 1941 : implantation périnéale de sept aiguilles de radium. Le 12 mai, une résection endoscopique complémentaire est pratiquée. Suites immédiates excellentes. Fonte partielle de la tumeur ; mictions rétablies normalement.

Pendant deux ans, tout va bien. En 1943, réapparition de la dysurie ; récidive locale, surtout au niveau du lobe gauche. En 1944, le malade voit son état s'aggraver. L'état général est mauvais. Œdème considérable du membre inférieur droit, du scrotum et de la verge. Adénopathie gauche du vo-

lume d'un petit poing ; dix-huit séances de radiothérapie pénétrante n'appartent pas de résultat.

En janvier 1945, le malade revient à la clinique dans un état très grave, sa vessie est distendue, le lobe gauche prostatique est gros et dur ; masses ganglionnaires et œdème toujours considérables ; azotémie : 0,72 mgr. Le distilbène est prescrit à la dose de 10 mgr. Au bout de huit jours, mictions spontanées (le résidu demeure important cependant : 600 cmc.). Les oedèmes fondent à vue d'oeil, et après vingt jours, ils ont presque totalement disparu. Les ganglions sont réduits au volume d'une amande, l'azotémie tombe à 0,45 mgr. Le traitement est poursuivi, mais l'état semble stationnaire par la suite.

OBSERVATION VII

M. S..., 69 ans, vient consulter pour incontinence nocturne d'urine datant de deux ans (octobre 1941). Il est très amaigri, azotémique, sa vessie est en rétention avec distension ; la prostate, petite, n'a pas l'aspect néoplasique.

Le malade entre en clinique, et une sonde à demeure est installée. Nous pratiquons ensuite une résection endoscopique qui rétablit la fonction dans des conditions parfaites. L'état général se relève complètement dans les semaines qui suivent. Mais au bout d'un an, la santé s'altère de nouveau avec anémie, perte des forces, apparition de douleurs dans les membres inférieurs. Le malade très fatigué, est mis en observation en décembre 1944.

Très amaigri, le teint blafard, il souffre violemment de douleurs de la racine des membres inférieurs et des deux bras, et ne peut trouver le sommeil. La vessie se vide bien, la prostate reste petite, un peu irrégulière et dure, le diagnostic de néoplasme se trouvant pourtant affirmé par une radiographie du squelette. Cette dernière révèle des métastases osseuses généralisées à tous les os. Il s'agissait indiscutablement d'un cancer prostatique dont le diagnostic au début avait échappé. Le distilbène est prescrit à 10 mgr. par jour:

effet surprenant ; dès le premier jour, on constate une sédation totale des douleurs ; le malade dort naturellement. Depuis son amélioration va s'accentuant.

OBSERVATION VIII

M. J..., 60 ans. Il est examiné en janvier 1942 : ce malade accusait depuis plusieurs mois des crises de dysurie avec rétention intermittente. Le lobe gauche de la prostate présente une nodosité de la taille d'une noisette, très dure. Le résidu s'élève à 60 cmc. Le 10 février 1942, périnéotomie ; biopsie au niveau du lobe suspect ; implantation de six aiguilles de radium. Résultat histologique : épithélioma.

En septembre 1942, état très satisfaisant, résidu nul ; le lobe gauche demeure ferme cependant.

En février 1943, même état. Le lobe gauche est à surveiller.

En octobre 1943, notre malade se présente de nouveau à la consultation : il éprouve quelques difficultés à uriner, et a même eu une crise de rétention passagère. Dans les mois qui suivent, la dysurie se fait de plus en plus sentir.

En octobre 1944, on constate toujours à gauche un noyau suspect. Nous ordonnons le distilbène à raison de 10 mgr. par jour (deux cures de vingt jours à un mois d'intervalle sont suivies). Le malade s'en déclare extrêmement satisfait ; il a depuis lors uriné très librement, sans nouvelle crise de rétention, et au toucher rectal, toute infiltration suspecte a complètement disparu.

OBSERVATION IX

M. P..., 65 ans, présente une dysurie avec pollakiurie remontant à juin 1941. Rétention complète en janvier 1942 qui nécessite son hospitalisation. La prostate est petite, mais dure, irrégulière. Résection endoscopique, cinq grammes. Examen anatomo-pathologique des morceaux réséqués : épi-

thélioma de la prostate. Suites opératoires excellentes. La miction se rétablit, il n'existe plus de résidu.

Pendant deux ans, la fonction est excellente, puis réapparaissent dysurie et pollakiurie.

En octobre 1944, la prostate est volumineuse, toujours très dure, avec un envahissement de chaque côté vers la paroi pelvienne, plus marqué à droite ; le doigt entre en contact avec la vésicule séminale droite. Distension vésicale de 500 cmc.

Le malade prend per os du distilbène, à raison de deux dragées de 5 mgr. par jour pendant une semaine. La prostate n'est pas modifiée, mais le résidu vésical tombe à 400 cmc. ; les mictions nocturnes n'ont lieu que toutes les deux heures, au lieu de toutes les demi-heures. Pendant les dix jours suivants, il continue à prendre per os sans aucun trouble, 10 mgr., puis pendant vingt jouds, 3 mgr., ce qui fait au total une dose de 230 mgr.

Revu le 22 janvier 1945, il présente une transformation complète de l'état général : appétit et sommeil sont retrouvés, en trois mois, il a engraissé de cinq kilos. Mictions ramenées à deux par nuit. Le résidu vésical est de 80 cmc. La prostate est toujours grosse mais plus souple et régulière. On ne sent pas la vésicule séminale droite, et en se basant sur l'aspect actuel, il serait impossible de porter le diagnostic de néoplasme.

OBSERVATION X

M. L..., 42 ans, accuse depuis six mois des phénomènes de dysurie, avec diminution de la force du jet. Au toucher rectal, la prostate est normale et l'urètre antérieur libre. Par contre, l'urètre postérieur est très étroit, ne laissant passer au maximum qu'un béniquet n° 34. Résidu : 80 cmc. On pense à un rétrécissement postérieur de l'urètre, mais l'urétrographie montre un canal rigide étiré dans toute sa tra-

versée prostatique. Aussi, le diagnostic de néo au début est-il porté.

Le malade est mis au distilbène ; après absorption de 200 mgr., il est transformé au point de vue fonctionnel ; le jet augmente en force, la dysurie disparaît, l'urètre postérieur se laisse dilater, et est perméable à un béniquet n° 55. Une résection endoscopique est alors facilement pratiquée et l'examen anatomo-pathologique confirme le diagnostic d'épithélioma. L'amélioration du malade persiste et il se croit complètement guéri.

OBSERVATION XI

M. V..., 63 ans. Phénomènes dysuriques qui débutent en 1945, s'aggravant au cours des trois mois suivants, pour aboutir finalement à la rétention incomplète avec distension vésicale.

Au toucher : prostate de consistance dure, de la taille d'une petite mandarine, vésicules séminales très volumineuses. Une urétrographie révèle un canal uniformément rétréci et élevé dans sa partie postérieure. Une résection endoscopique permet un examen anatomo-pathologique dont les résultats confirment la malignité du néoplasme. Les troubles s'amendent au cours des mois d'août et de septembre, puis réapparaissent en octobre. Une implantation d'aiguilles de radium est faite par voie périnéale. Nouvelle amélioration, passagère elle aussi ; le traitement au distilbène est alors institué ; résultat: disparition dès les premiers jours du traitement des troubles fonctionnels, très nette diminution de volume du néoplasme. Deux mois plus tard, la prostate est réduite à un noyau à peine plus gros que le pouce. Le résidu est de 10 cmc. Le malade ne souffre plus ; son état général est pleinement satisfaisant.

OBSERVATION XII

M. C..., 64 ans, cultivateur. Est admis dans le service le 13 octobre 1945. Les premiers symptômes de la maladie ac-

tuelle remontent à une dizaine de jours. Sans prodromes, en fin de journée, s'installe une rétention incomplète d'urine. A la date du 13, les phénomènes dysuriques sont encore plus marqués et la rétention est presque complète.

Le toucher rectal révèle une prostate des dimensions d'une mandarine, présentant toutes es caractéristiques d'un néoplasme, avec deux noyaux très durs, droit et gauche, mais limités toutefois du côté gauche. Résidu : 300 cmc. Biopsie ; résultats de l'examen anatomo-pathologique : tumeur maligne.

Le 25 octobre, traitement au distilbène, à raison de 10 mgr. par jour per os. Disparition en quarante-huit heures de la pollakiurie, de la dysurie, sédation des douleurs. Cinq jours plus tard, le résidu est de 60 cmc.

Le 15 décembre, la tumeur a subi une fonte considérable, le sillon de limitation gauche est tout à fait libre ; les deux noyaux primitifs se détachent à peine d'une bande de tissu ferme. Les résultats fonctionnels se maintiennent encore trois mois plus tard.

*
**

Nous possédons douze autres observations de malades atteints de cancers prostatiques, et traités par le distilbène. Les résultats qui ont été obtenus sont, là encore, superposables à ceux dont font état les observations précédentes.

Enfin, à côté de ces vingt-quatre cas heureux, nous devons en signaler huit autres, où la méthode nous a paru tout à fait inopérante, le néoplasme ayant continué sa marche fatale (souvent d'ailleurs, il s'était agi de malades au cancer très avancé avec métastase, œdème, décompensation cardiaque).

Mais les succès thérapeutiques enregistrés dans la majorité des cas n'affectent pas seulement les signes urinaires, la douleur, l'état général altéré et les métastases

osseuses [1]. La biochimie et l'anatomo-pathologie leur paient également tribut.

Armstrong et Gutman ont étudié les variations des phosphatases du sérum au cours du cancer de la prostate. De leurs recherches, on peut tirer les conclusions suivantes : les métastases du cancer prostatique s'accompagnent d'une élévation caractéristique de la phosphatase acide du sérum. Cette diastase qui n'existe qu'en faible quantité chez l'enfant, s'accroît à la puberté pour atteindre chez l'individu normal, le taux de 0,7 unités-Bodansky pour 1.000 cmc. de sérum. Qu'un cancer prostatique prenne naissance et s'accompagne de métastases et l'on verra du même coup s'élever en flèche la courbe des phosphatases dont les proportions deviennent considérables (500-1.000 et quelquefois 2.000 unités-Bodansky par litre de sérum). Cette augmentation est constante au point qu'Huggins admet que toute élévation du taux des phosphatases au-delà de 10 unités pour 100 cmc. signe le cancer prostatique.

Quant aux modifications histologiques, ce sont Heckel et Kretschner (7) qui, les premiers, les ont mis en évidence par des biopsies intra-utérales chez un malade soumis au diéthylstilbœstrol. Mais à leur suite, Kahle et Echenken (8) ont repris cette étude sur une plus grande échelle, en s'adressant à cinq malades traités par l'hormone de synthèse : l'image microscopique a révélé chez tous une régression du tissu carcinomateux :

« Les cellules néoplasiques présentaient avant traitement des noyaux volumineux avec gros nucléoles et un cytoplasma réticulaire. Dans un premier stade de régression (les deux auteurs précédemment cités), ont constaté une diminution de la taille des noyaux avec condensation

(1) Signalons en passant les résultats spectaculaires obtenus par Klarke et Viets (5) chez un malade atteint de métastase vertébrale consécutive à un cancer prostatique et qui vit régresser à la suite du traitement sa paralysie due à la compression médullaire consécutive ; par Nesbit et Cummings chez deux autres cancéreux prostatiques frappés de myélite transverse métastatique (6), etc.

de leur chromatine nucléaire ; les nucléoles deviennent peu visibles et l'on ne voit plus de mitoses. Enfin, apparaissent les nucléoles cytoplasmiques à la base des cellules. Dans un deuxième stade ,les noyaux deviennent picnotiques, le cytoplasme est clair, avec coalescence des vacuoles ; enfin, les membranes cellulaires se rompent, et le centre des acinis contient de nombreux fragments de noyaux picnotiques. Au stade ultime, on ne voit plus que le stroma consistant en fibres musculaires lisses et tissu fibreux avec accumulation de lymphocytes et de macrophages, et de dépôts de pigment brun » (9).

*
**

Le recul dont nous disposons pour juger de la portée des résultats n'est pas suffisant : les plus anciennes de nos observations ne remontent guère à plus de deux ans. Défendons-nous donc de conclusions hâtives et d'un optimisme excessif ! Mais si nous nous en référons aux statistiques américaines, lesquelles ont jeté leurs premières assises dès 1941, nous y trouvons un bilan assez satisfaisant.

Berger et Sauer (in *Surgery, Gynecology and Obstetric*, 28 février 1945) nous disent les résultats de leur enquête auprès de 130 malades atteints de cancer de la prostate :

45 % des sujets sont en santé parfaite après trois ans de traitement hormonal ;

21 % en dépit d'une amélioration très sensible au début de leur traitement, ont assisté à la reprise de l'évolution du néoplasme avant trois ans ;

5 % n'ont pas été améliorés.

Enfin, ceux qui n'ont pas bénéficié de la méthode, ont vu s'éteindre leurs jours au milieu des pires souffrances, et en moyenne 31 mois après que le diagnostic de néoplasme ait été porté.

Ainsi, nous avons entre les mains une substance chimique bien définie, permettant les plus grands progrès qui aient été réalisés dans le domaine de la pathologie cancéreuse prostatique. De nombreux malades grabataires voient disparaître avec leurs douleurs les affres d'une fin prochaine et combien misérable. D'autres, dont l'état de santé est moins alarmant, peuvent être rendus à une vie que leur interdisait leur sonde à demeure. De plus, le médicament est d'une grande maniabilité et toutes possibilités nous restent de renforcer son action ou d'y suppléer en cas d'échec, en mettant en jeu les autres ressources de la thérapeutique.

Comment expliquer l'action du stilbœtrol ?

Le champ qui s'ouvre aux spéculations est extrêmement vaste ; il le serait bien plus encore si un fait précis n'en venait circonscrire les limites. La castration, à l'instar du stilbœstrol, ne nous ouvre-t-elle pas, en effet, des horizons thérapeutiques superposables à ceux de l'œstrogène, tant sous l'angle clinique que du point de vue biochimique et anatomo-pathologique ? Tout au plus peut-on dire que ses résultats sont, dans l'ensemble, un peu moins durables.

Nesbit et Cummings l'ont pratiquée sur 75 malades. Ils ont séparé ceux-ci en deux groupes : « Parmi ceux chez qui le diagnostic n'a pas été trop tardif et qui ont subi une castration bilatérale, 68,7 % sont encore en très bon état ; 18,8 % encore vivants avec signes de cancer avancé ; 12,5 % seulement sont morts. Dans le deuxième groupe (malades opérés tardivement), sept seulement des malades avec métastases (16 %) sont morts dans les neuf premiers mois ; 18 % vivent encore en bonne santé, et l'un d'eux a subi la castration depuis 36 mois.

» En somme, 45 % des malades traités sont encore en excellente santé de 21 à 36 mois après la castration, tandis que 21 malades, d'abord améliorés, ont vu leur cancer reprendre son évolution maligne » (8).

En d'autres termes, la suppression du testicule, principale source d'hormones mâles de l'organisme, a pour corollaire la régression du processus cancéreux.

En présence de tels faits, une conclusion se présentait à l'esprit, que les urologistes américains firent leur : la responsabilité des androgènes dans la genèse de la néoplasie, à une époque donnée de la vie de l'individu. Cette conclusion est logique, certes, mais dans quelle mesure incriminer les androgènes ? Interviennent-ils par leur quantité, et les effets thérapeutiques du stilbœstrol seraient dans ce cas fonction de la réduction de l'excès d'hormone en circulation, ou, au contraire, faut-il invoquer un mécanisme beaucoup plus complexe, mettant en jeu un déséquilibre hormonal à cette période d'instabilité humorale — âge critique — qui, en général, voit naître la majorité des cancers ? C'est à la première partie du problème que nous nous sommes intéressé, quand M. le Professeur Darget voulut bien nous confier ce sujet de travail. Disons dès maintenant que nous n'avons pas la prétention d'apporter une grosse contribution à une étude qui demeure du ressort du biologiste. Qu'il nous soit permis cependant d'exposer ici les résultats de recherches poursuivies avec des moyens de fortune et en dépit de restrictions matérielles sévères et pour lesquelles M. le Docteur Demange nous a prêté un concours aussi désintéressé que précieux, en exécutant la partie la plus délicate de nos manipulations.

DEUXIEME PARTIE

ANDROGÈNES & CANCER PROSTATIQUE

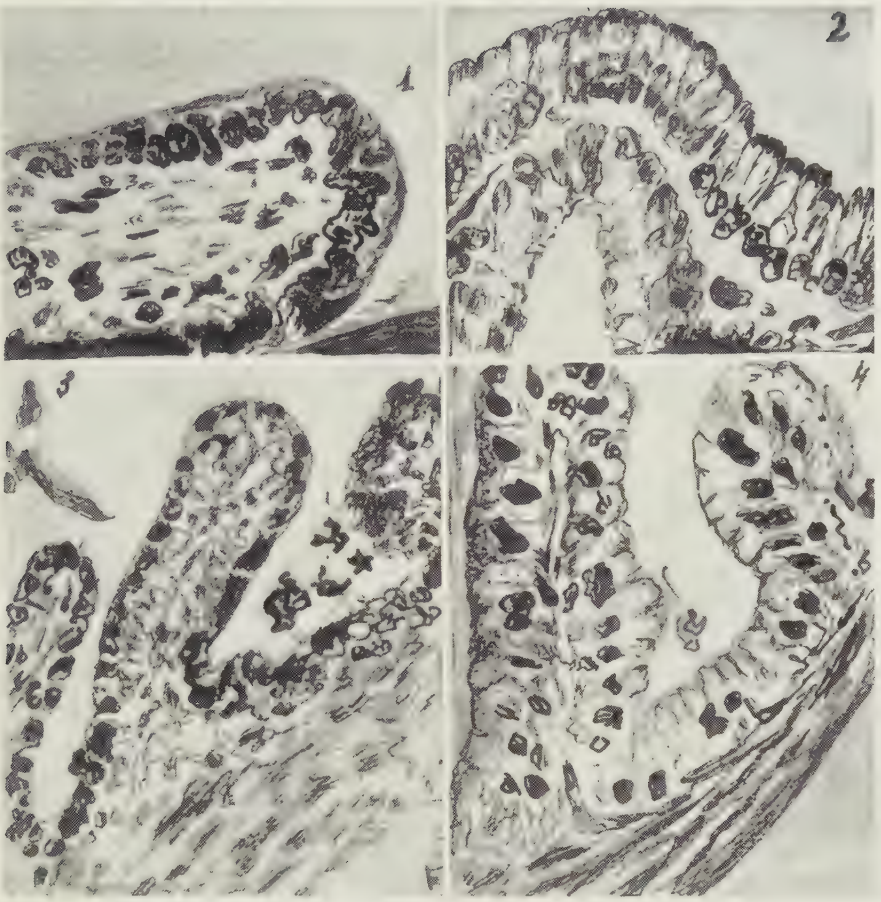


FIG. 3. — Effets de la castration et des androgènes sur la prostate du Rat (D'après Allen, Sex and internal secretions, in Simonnet et Robey : les Androgènes.)

1) lobe moyen, 20 jours après la castration,
2) lobe moyen, 20 jours après la castration et injection d'hormone mâle,
3) lobe antérieur, 20 jours après la castration.
4) lobe antérieur, 20 jours après la castration et injection d'extrait.

Dans les cas 2 et 4, la structure est analogue à celle de l'état normal.

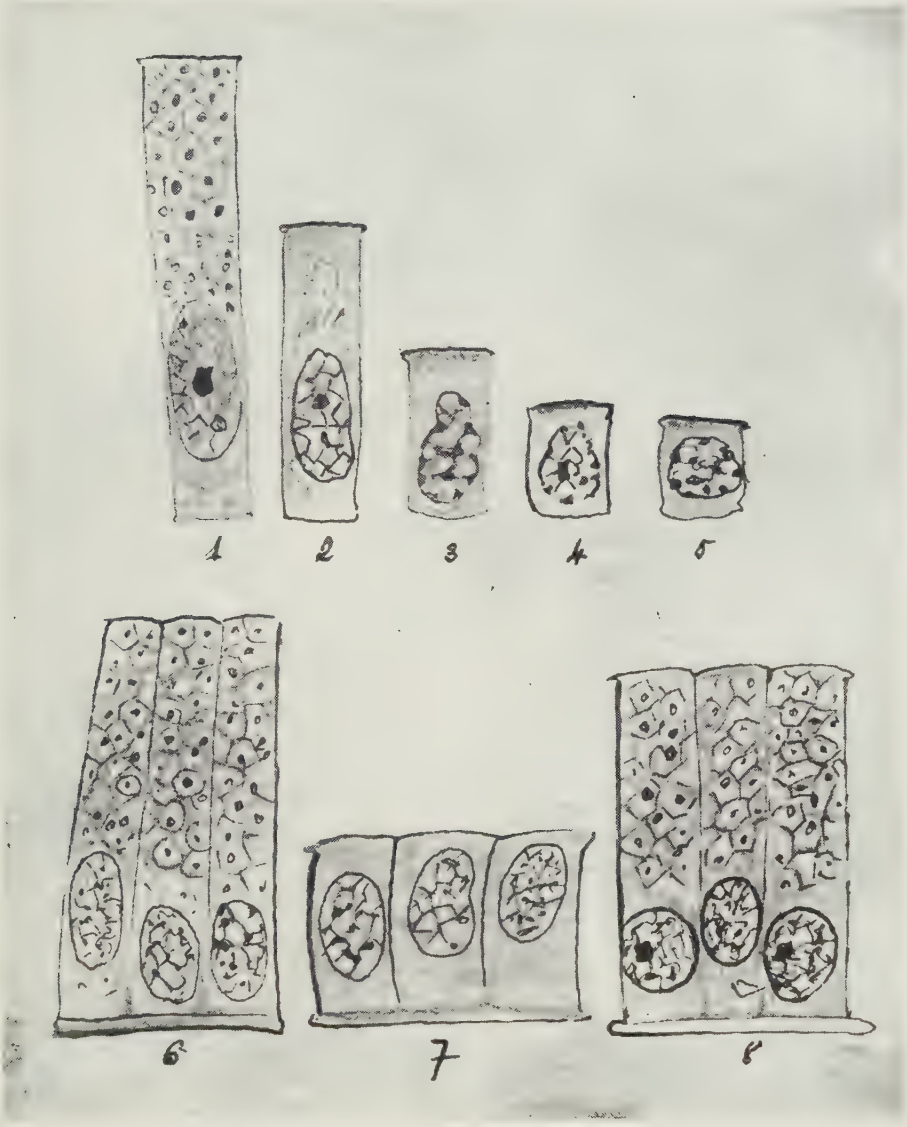


FIG. 4. — Effets de la castration et des androgènes sur l'épithélium de la vésicule séminale du Rat.

(D'après Allen, Sex and internal secretions, in Simonnet et Robey.)

1) cellule en voie de sécrétion,
2) 1 jour après la castration,
3) 2 jours après la castration,
4) 20 jours après la castration,
5) 90 jours après la castration,
6) Cellules normales,
7) 20 jours après la castration,
8) 20 jours après la castration et injection d'hormone mâle.

CHAPITRE III

LES ANDROGENES
APERÇU BIOLOGIQUE

Quelques notions préliminaires concernant la biologie et les méthodes de dosage des androgènes sont nécessaires. Les lignes qui vont suivre ne constituent qu'une très courte vue d'ensemble des hormones mâles, dont une étude détaillée peut être trouvée dans le remarquable ouvrage de Simonnet et Robey (10).

A) — *Origine des androgènes*

Le testicule est, comme chacun sait, la principale source des androgènes de l'organisme et des trois formations cellulaires différenciées qui participent à sa constitution — lignée séminale, cellules de Sertoli, interstitielle — il semble que ce soit cette dernière qui détienne en majeure partie la fonction de sécrétion hormonale « conditionnant les caractères sexuels secondaires ».

Mais s'il est acquis que la sécrétion des androgènes par le testicule est commandée par l'existence de principes gonado-stimulants [1], si l'on a pu prouver que ces

(1) Les androgènes réagissent à leur tour sur l'hypophyse, la castration entraînant généralement chez l'animal l'hypertrophie du lobe glandulaire de l'organe, de telle sorte qu'il y a interaction testiculo-hypophysaire.

principes sont d'origine anté-hypophysaire, on ignore par contre tout de leur nature chimique propre.

La proportion d'androgènes que renferme le testicule est relativement faible, de grandes quantités de tissu testiculaire étant nécessaires à l'obtention de très petites quantités d'androgènes. C'est ce qui a conduit à penser qu'ils existeraient sous une forme inactive, « transformée en principe actif par le testicule au moment de leur libération » (11) sous l'influence d'un enzyme testiculaire. Cette hypothèse a été vérifiée : « Si l'on perfuse le testicule de taureau avec du sang, on observe un accroissement de l'activité androgène du perfusat. Cet accroissement est particulièrement accentué si le sang est additionné de déhydroandrostérone, d'androsténédione ou d'androstènediol, comme si ces substances étaient transformées en substances plus actives du fait de leur passage dans l'organe » (12).

Quant aux éléments à partir desquels s'élaboreraient les androgènes, plusieurs auteurs, et Butenandt à leur tête, constatant l'existence de relations structurales entre les stérols et l'androstérone (1) émirent l'hypothèse que les androgènes résultaient de la désintégration des premiers. L'idée s'est révélée exacte sur le plan pratique et il est vraisemblable que le cholestérol soit la substance désintégrée.

L'analyse des propriétés pharmaco-dynamiques des androgènes ne peut trouver place dans le cadre de ce travail ; signalons seulement en passant l'action qu'exerce l'extrait testiculaire sur la prostate et les vésicules séminales des animaux castrés. Chez le rat, la castration entraîne une atrophie de la glande et des vésicules. L'administration d'androgènes compense cette régression et détermine même un accroissement pondéral de 40 à 50 % par rapport aux témoins. Enfin, les modifications cytolo-

(1) Cf. Tableau.

giques ne sont pas moins marquées ; les figures ci-jointes sont à ce sujet plus explicatives que tout commentaire.

A côté de la gonade mâle, il faut, chez l'homme ,faire une place à la *glande surrénale* dans l'élaboration des androgènes.

« A l'état normal, Parkes a réussi à préparer les extraits androgènes à partir de la surrénale de cheval, et Reichstein a isolé l'adrénostérol dont l'activité est environ le cinquième de celle de l'androstérone. Ces androgènes sont sécrétées par une zone spéciale dite zone X dont l'existence a été démontrée chez un grand nombre de mammifères et qui subit une hyperplasie et une hypertrophie compensatrice après castration » (14).

A l'état pathologique, Greenwood et Paterson ont découvert de l'hormone mâle libre, c'est-à-dire directement extractible par les solvants, dans les urines de femmes atteintes de virilisme surrénal. L'ablation d'une surrénale réduit l'excrétion de cette hormone libre que ne contient pas l'urine de femme normale et que l'urine d'homme ne renferme qu'en petite quantité.

Le rôle élaborateur des androgènes par la surrénale semble donc à peu près certain et c'est lui que nous invoquons pour expliquer que chez trois de nos malades jeunes frappés d'atrophie testiculaire bilatérale, le dosage nous ait apporté un taux d'androgène un peu inférieur à la normale.

Avant de clore ce paragraphe, une remarque intéressante est à faire : c'est la parenté histologique indéniable qui existe entre les cellules de l'interstitielle et les spongiocytes de la cortico-surrénale. Ce trait d'union ne se voit-il pas renforcer par le fait que les deux organes élaborateurs d'androgène ont une origine wolfienne commune et que, du point de vue chimique testostérone, hormone cortico-surrénale et leurs dérivés sont apparentés aux stérols ? [1]

(1) Ces remarques sont valables pour l'ovaire, qui, chez la femelle, est source d'hormone mâle.

B) — *Circulation et élimination*

La teneur du sang et du liquide céphalo-rachidien en androgène est faible. A l'heure actuelle on ne sait si les androgènes de circulation sont identiques à ceux que nous permet d'obtenir l'extraction urinaire, et on ignore également le rôle joué par le rein dans leur élimination et leur transformation.

« L'existence d'un seuil rénal est vraisemblable, mais encore imprécise étant donné l'absence de nombreux dosages effectués parallèlement dans le sang et dans les urines. Cependant, on peut estimer que la quantité d'androgènes excrétées par l'urine est en rapport direct avec la quantité présente dans le sang, et par conséquent que les résultats fournis par les méthodes d'investigations biologiques portant sur les urines, reflètent l'état androgène du milieu intérieur. Les corps œstrogènes élèveraient cependant le taux d'élimination urinaire des androgènes en abaissant ce seuil rénal » (15).

Les principes définis qui ont été isolés chez l'homme sont l'androstérone, l'isoandrostérone, la dehydroandrostérone, l'adrénostérol [1]. Le tableau comparatif ci-après montre les analogies structurales qui rapprochent les androgènes, les stérols et les hormones sexuelles.

---

(2) La testostérone s'élimine par l'urine sous forme d'androstérone.

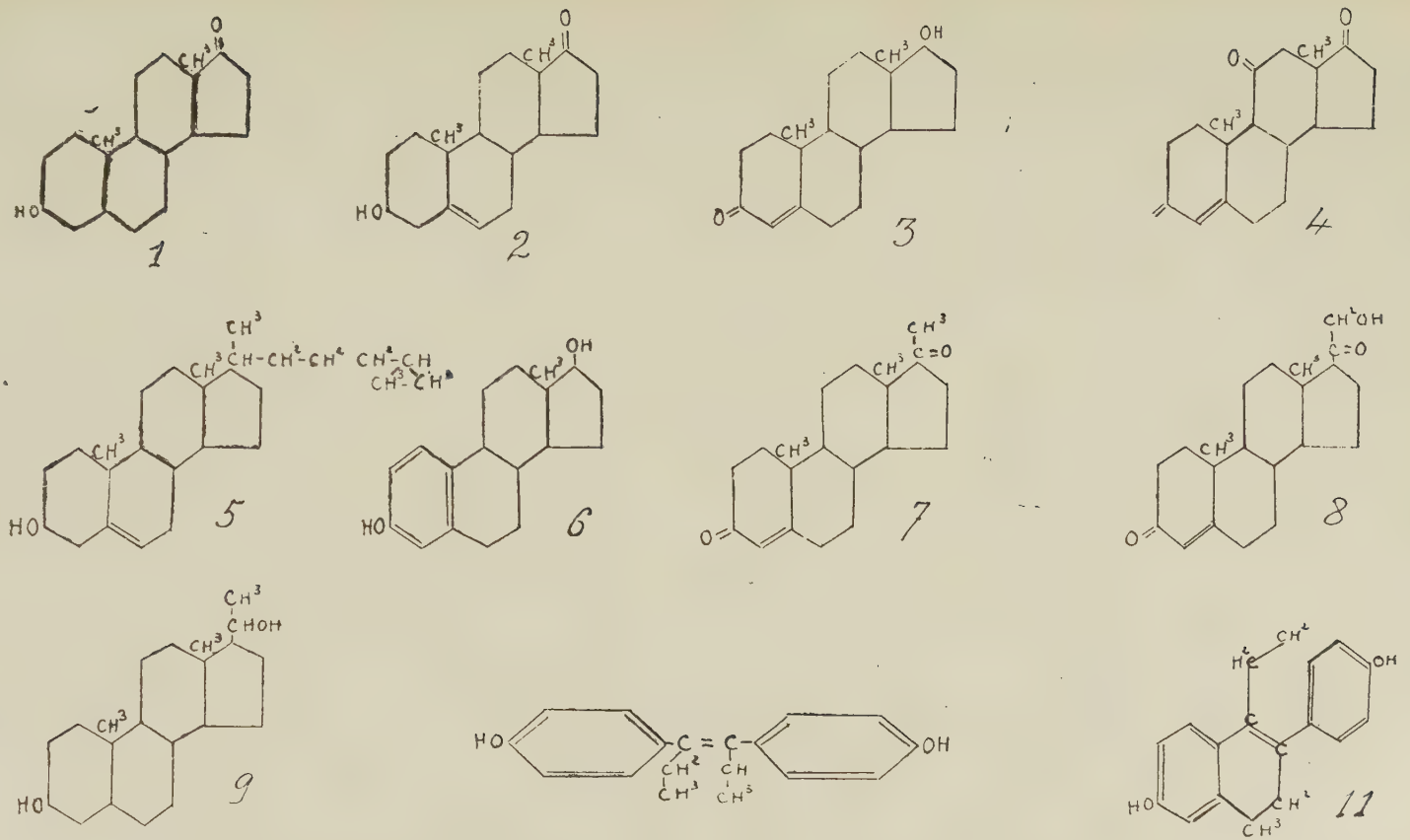


FIG. 5. — Tableau des relations structurales qui existent entre les androgènes, les stérals et les hormones sexuelles

(Voir au dos, page 46, le détail de la légende)

N° 1) **Androstérone** : cis-androstane-ol 3-one 17, extraite de l'urine ; peut être obtenue à partir du cholestérol.

N° 2) **Déhydro-androstérone** :

A5 - 3 hydroxy-allo-cholanone 17, extraite de l'urine ; a été préparée à partir du cholestérol.

N° 3) **Testostérone** :

A 4-5 - trans-androstène-ol 17, one 3 ; extraite du testicule à partir du précédent.

N° 4) **Adrénostérone** :

A 4 - Androstène 3, n, 17 trione ; extraite de la surrénale.

N° 5) **Cholestérol.**

N° 6) **Œstradiol.**

N° 7) **Progestérone.**

N° 8) **Désoxy-corticostérone** (21-oxy-progestérone)

N° 9) **Pregnandiol.**

N° 10) **Stilbœstrol.**

N° 11) Formule du stilbœstrol présentée par un artifice d'écriture, sous une forme phénanthrénique.

CHAPITRE IV

DOSAGE DES ANDROGENES

Ces réserves faites, nous allons doser les androgènes.

Les méthodes de dosage sont biologiques ou chimiques. Les premières sont basées sur les nombreuses actions physiologiques ou pharmacodynamiques que sont capables d'exercer les androgènes. Elles ont conduit naturellement à l'élaboration de tests: test de l'activité spontanée du rat ou du poisson, test du quotient respiratoire, test de l'éjaculation électrique chez la souris castrée, test de la crête du chapon, de la robe nuptiale du poisson, etc. En raison même des difficultés que soulèvent l'interprétation des réactions biologiques, et l'appréciation de leurs corrélations exactes, les expérimentateurs ont été amenés à adopter un étalon de substance androgène et une unité d'hormone mâle.

« L'étalon international est constitué par un échantillon d'androstérone cristallisée synthétique, de point de fusion, 183°/184°5, de pouvoir rotatoire $(\alpha)\ {}^{20}_{D} = + 97°3$ (alcool absolu) conservé par le National Institue for Medical Research de Londres.

» L'unité internationale d'hormone mâle est représentée par l'activité de 0,1 mgr. (100 γ) de l'étalon international » (16).

L'emploi de l'unité internationale a permis de construire des courbes d'une lecture aisée ; grâce à ces cour-

bes, on peut connaître d'emblée « l'ordre de grandeur de l'activité d'une préparation inconnue, sous réserve que les conditions expérimentales de l'essai soient comparables à celles qui ont été observées lors de l'établissement de la courbe (nature du solvant et volume des injections, répartition dans le temps, nature du test employé ». (17).

b) *Dosages chimiques :*

Leur point de départ se retrouve dans le travail de Janowsky (18) qui, le premier, a montré que certains composés dinitrés en *méta* donnent avec l'acétone en milieu alcalin, des colorations caractéristiques. Cette notion a été reprise par d'autres auteurs (Chevassu, Morel (19), Perronnet, Truhaut (20, etc.) ; ils ont appliqué le dosage colorimétrique au métadinitrobenzène. Enfin, Zimmermann (21) faisant sienne la méthode pour le dosage des hormones sexuelles, a jeté les bases d'une mesure colorimétrique à partir d'extraits urinaires , et établi la corrélation entre méthodes biologiques et méthodes colorimétriques.

Principe général des dosages

Les androgènes existent dans l'urine soit sous forme libre, et ils sont dans ce cas hydro-solubles, soit combinés à des acides : cette deuxième catégorie comprend les androgènes liposolubles, plus abondante que les premiers.

Comme en général on dose les androgènes totaux, il est préférable de *préparer* l'extrait urinaire par hydrolyse préalable. L'opération d'hydrolyse se fait en milieu acide par addition à l'urine d'un acide fort (acide chlorhydrique) et est achevée par l'ébullition.

L'extraction est le plus souvent effectuée au moyen d'un solvant neutre (chloroforme, benzène ou éther). On élimine les œstrogènes en lavant l'extrait éthéré par un solvant alcalin, puis de l'eau distillée.

Technique employée

Nous utilisons la technique de M^lle^ Andrée Vinnet et d'Etienne Beraut, dont leurs auteurs ont donné pleine justification au cours de la séance de la Société de Biologie qui s'est tenue le 25 janvier 1941 (in *C. R. Soc. Biol.* t. 234, p. 59) (22).

« On sait déterminer aujourd'hui quantitativement l'ensemble des grosses molécules à fonction cétone, de l'urine humaine, grâce au réactif T de Girard et Sandulesco (chlorure de triméthyl, acétidrazide ammonium).

» Pour cela, on mesure dans des conditions bien déterminées l'opacité due à l'action de l'iodo-mercurate sur les combinaisons du réactif T avec les cétones extraites de l'urine par l'éther, après hydrolyse acide et entraînement à la vapeur par l'eau des corps volatiles. La réaction de Girard et Sandulesco utilisée ainsi à sa limite de sensibilité, ne permet de déceler dans l'urine que les cétones du groupe phénanthrénique. De plus, la forme de la courbe d'étalonnage établie à l'électro-photomètre de Meunier (opacité en fonction de la concentration en cétone) est caractéristique pour certaines cétones du groupe avec la folliculine et la testostérone on obtient une droite, avec l'androstérone une parabole, avec la transdehydroandrostérone, une parabole différente. Par ce procédé analytique, nous avons comparé un certain nombre de mélanges des corps précédents avec les extraits urinaires humains : les chiffres fournis par ces derniers paraissent bien correspondre à un mélange d'androstérone et de transdehydroandrostérone. De plus, la sensibilité de la réaction pour cette dernière est à peu près trois fois moins grande que pour le premier corps (même diminution que pou l'activité biologique). Aussi, nous avons étalonné la graduation de l'électrophotomètre directement en androstérone. Nous savons enfin, par de nombreuses données biologiques, depuis Zondek, que la folliculine ne saurait dépasser le centième de la masse des cétones phénanthré-

niques dans l'urine humaine, sauf dans le cas de femmes enceintes à partir des quatrième et cinquième mois. En définitive, nous pensons que notre indice représente bien dans la majorité des cas, l'activité androgène de l'urine à 10 ou 15 % près.

» Voici les extraits de nos premiers résultats : trois enfants de moins de deux ans : résultat négatif. Pour les garçons entre 10 et 15 ans : l'indice est en général inférieur à 2 mgr. par litre (en androstérone). Pour les hommes entre 20 et 30 ans, nous avons trouvé des chiffres variant de 3 à 12 mgr. par litre d'urine. Les femmes normales présentent des taux voisins, en général 3 à 5 mgr. par litre.

» Les résultats sont en accord avec les données biologiques et les résultats des techniques colorimétriques dérivées de la réaction de Zimmermann au métadinitrobenzène et appliquées soit par Callow et Emmens, soit par Hesting et Webster et par d'autres » [1].

---

(1) Pour le détail de la technique, voir C. R. de la Soc. Biol., séance du 25 janvier 1941, T. 234, p. 59.

CHAPITRE V

A) RESULTATS DU DOSAGE DES ANDROGENES URINAIRES CHEZ DES MALADES CANCEREUX PROSTATIQUES NON TRAITES

Nous avons jugé inutile de rapporter ici l'observation de ces malades qui, tous, ont été atteints d'un néoplasme de la prostate, dont le diagnostic a été confirmé par l'examen anatomo-pathologique. Chez certains d'entre eux, même, la localisation secondaire osseuse a été le signe révélateur de l'affection (Mention en est faite dans chaque cas particulier). Nos résultats sont exprimés par litre et par 24 heures :

1° M. D... (métastases osseuses), 74 ans

3,85 mmgr. d'androgènes par litre
7,70 — — — 24 h.

2° M. V... (63 ans) :

4,00 mmgr. d'androgènes par litre
6,00 — — — 24 h.

3° M. C... (68 ans) :

4,50 mmgr. d'androgènes par litre
9,00 — — — 24 h.

4° M. H... (73 ans) :

7,50 mmgr. d'androgènes par litre
8,00 — — — 24 h.

5° M. L... (65 ans) :

4,40 mmgr. d'androgènes par litre
6,15 — — — 24 h.

6° M. Du... (76 ans) :

4,20 mmgr. d'androgènes par litre
7,20 — — — 24 h.

7° M. S... (69 ans) :

3,10 mmgr. d'androgènes par litre
5,65 — — — 24 h.

8° M. Di... (64 ans) :

3,60 mmgr. d'androgènes par litre
6,25 — — — 24 h.

9° M. L... (métastases osseuses), 70 ans:

3,05 mmgr. d'androgènes par litre
7,10 — — — 24 h.

10° M. P... (métastases osseuses), 69 ans :

5,00 mmgr. d'androgènes par litre
8,60 — — — 24 h.

11° M. L... (60 ans) :

2,50 mmgr. d'androgènes par litre
5,00 — — — 24 h.

12° M. S.... (60 ans) :

7,40 mmgr. d'androgènes par litre
12,95 — — — 24 h.

13° M. P... (61 ans) :

4,30 mmgr. d'androgènes par litre
6,45 — — — 24 h.

14° M. F... (74 ans) :

4,60 mmgr. d'androgènes par litre
3,70 — — — 24 h.

15° Dr T... (76 ans) :

7,20 mmgr. d'androgènes par litre
11,80 — — — 24 h.

16° M. S... (68 ans) :

5,80 mmgr. d'androgènes par litre

Ainsi, dans seize cas de cancer de la prostate, l'élimination urinaire des androgènes s'effectue suivant un taux moyen de 4,45 mmgr. d'androgènes par litre, les quantités extrêmes mesurées étant respectivement 2,50 mmgr. et 7,20 mmgr. par litre d'urine.

Quelle est la valeur de ce taux — que nous désignerons pour des raisons de commodité par la lettre T — chez le vieillard normal ?

Tous les auteurs sont d'accord pour accuser une diminution très sensible de T chez le vieillard. Simonnet et Robey rapportent qu'il est pratiquement nul, d'après Funck et Harrow ; de 0,5 à 3 mmgr. d'après Dingemanse, Borchardt et Laqueur ; de 0,2 à 0,3 mmgr. à 56-76 ans (Kochakian) ; 0,4-0,5 mmgr. chez le vieillard de 66-77 ans, 1-2,5 mmgr. chez un vieillard de 87 ans (Dingemanse, Borchardt et Laqueur) (23). T. ne dépasserait donc pas 2,5 mmgr. d'androgènes par litre, même dans un cas où l'élimination des androgènes est particulièrement importante. Si donc nous comparons ces chiffres à ceux qu'expriment nos résultats, nous sommes tentés de conclure — du moins provisoirement — en faveur de l'hyperandrogénie du cancéreux prostatique.

B) RESULTATS DU DOSAGE DES ANDROGENES CHEZ DES MALADES TRAITES PAR LE STILBŒSTROL

Il était du plus grand intérêt, une fois ces résultats acquis, de rechercher les variations de T au cours du traitement par l'œstrogène de synthèse. Nous avons dosé les androgènes des urines de six malades au cours de l'évolution de leur affection. (Ici encore l'anatomo-pathologie avait fait la preuve de la malignité). L'histoire cli-

nique des quatre premiers a été retracée ci-dessus (Cf. Observ. n°s I, XII, XI et III).

a) M. D... (Obs. I) : Carcinomatose prostato-pelvienne ; le sujet est cloué au lit, en rétention complète, souffrant de violentes douleurs dans toute l'étendue du bassin.

Premier dosage pratique le 27 octobre 45. avant tout traitement ..... par litre 3,85 mmgr.

Le distilbène est institué à partir du 20 nov. 45. Deuxième dosage effectué le 10 décembre 1945, soit après 20 jours de traitement au cours desquels le patient a absorbé une dose quotidienne de 10 mmgr. de distilbœstrol.

Taux des androgènes à cette date ..... 3,50 mmgr.

Le traitement par le diltilbène est recommencé le 20 décembre 45, après 8 jours d'interruption et continué jusqu'au 10 janvier, date du troisième dosage.

Troisième dosage. ..... 3,40 mmgr.

Les effets de la thérapeutique « hormonale » furent dans ce cas, comme dans les suivants, particulièrement heureux. Le distilbène est ordonné régulièrement à la dose de 5 à 10 mmgr. par jour suivant la tolérance du sujet [1].

b) M. C... (Cf. Obs. 12) :

Premier dosage 25 octobre 45 avant tout traitement. . . .. 4,10 mmgr.

(1) Un signe d'intolérance se trouve réalisé par la réaction mammaire. Celle-ci se caractérise par une augmentation de volume des seins qui deviennent douloureux ; l'apparition de malaises et des bouffées de chaleur sont également des manifestations d'intolérance.

Médication hormonale commencée à compter du 26 octobre. Deuxième dosage le 20 novembre 45 ..... 3,95 mmgr.

Troisième dosage le 14 janvier 46 ..... 3,80 mmgr.

c) M. V... (cf. Obs. 11) :

Premier dosage avant tout traitement.. 4,50 mmgr.

Deuxième dosage effectué quarante-cinq jours après le début du traitementi par le stilbœstrol. ..... 3,90 mmgr.

d) M. S... (Cf. Obs. 3) :

Premier dosage le 15 novembre 45 avant traitement ..... 5,80 mmgr.

Deuxième dosage le 9 février 46 (après trois cures de distilibène) ..... 2,75 mmgr.

e) M. H... (74 ans) (cas classique de cancer prostatique traité par le distilbène avec des résultats satisfaisants.

Premier dosage le 15 novembre 45 avant traitement ..... 7,20 mmgr.

Deuxième dosage le 15 janvier 46 après deux mois de traitement par l'œstrogène de synthèse ..... 5,90 mmgr.

f) M. Sa... (68 ans) : malade qui en 1942, a été soigné par radiumthérapie par le Professeur Darget et a vu régresser ses troubles urinaires en même temps que diminuait le volume de son néoplasme. Se fait hospitaliser en 1945 (trois ans plus tard), son néoplasme étant entré dans une nouvelle phase évolutive. Un dosage est alors pratiqué ; le taux des androgènes s'élève à cette date à ..... 3,10 mmgr.

Le distilbène est administré avec succès pendant vingt jours, au bout desquels un deuxième dosage décèle. ..... 2,60 mmgr.

Quels enseignements tirer de l'étude comparative du taux d'élimination des androgènes ? Dans tous les cas, T subit une diminution sous l'influence du traitement par l'œstrogène. Cette baisse est relativement faible chez quatre de nos malades sur six, un peu plus accentuée dans un autre cas et n'est nettement sensible que pour un seul d'entre eux. Ceci nous conduit déjà à penser que l'amélioration clinique observée ne semble pas en rapport avec la réduction enregistrée de la quantité des androgènes en circulation, puisque cette réduction est peu marquée dans la majorité des cas, ne garde pas la même valeur d'un individu à l'autre, et que, enfin, des effets thérapeutiques superposables ne correspondent pas à des modifications équivalentes de T. (Voir les valeurs de T dans les observations a) et d) par exemple).

Mais poussons plus loin nos investigations et demandons-nous quelle importance prend T au cours de l'hypertrophie prostatique.

Androgènes et hypertrophie prostatique

Le cancer de la prostate provenant souvent de la dégénérescence d'un adénome, nous étions en droit de nous demander si une variation des androgènes, dans un sens ou dans l'autre, n'était pas responsable de l'apparition de l'hypertrophie prostatique. Plusieurs auteurs, et non parmi les moins autorisés, avaient émis l'hypothèse que l'affection était due à une sécrétion insuffisante des androgènes : il y aurait chez tout individu une certaine tendance à l'inter-sexualité et, au moment de « l'âge critique masculin », on assisterait à une excitation de l'utricule prostatique - « reliquat féminin » - par les œstrogènes prenant le pas sur les androgènes. Les dosages effectués par Rusch et Kundert dans seize cas d'hypertrophie in-

diquent, en effet, un taux d'androgènes de 2,18 mmgr. par litre. C'est cette manière de voir qui explique que l'on ait voulu faire bénéficier l'adénome prostatique du traitement par les androgènes. Que faut-il en penser ?

C) RESULTATS DU DOSAGE DES ANDROGENES DANS QUINZE CAS D'ADENOME PROSTATIQUE (1)

Observ. I : M. B... (69 ans), efficacité du distilbène :
T : 4,10 mmgr. d'androstérone par litre
7,20 — — — 24 h.

Observ. II : M. C... (55 ans), efficacité du distilbène :
T : 6,20 mmgr. d'androstérone par litre
7,85 — — — 24 h.

Observ. III : M. Ch... (56 ans), intolérance au distilbène :
T : 5,60 mmgr. d'androstérone par litre
7,00 — — — 24 h.

Observ. IV : M. Co... (42 ans), efficacité du distilbène :
T : 3,50 mmgr. d'androstérone par litre
3,85 — — — 24 h.

Observ. VI : M. P... (65 ans), intolérance au distilbène :
T : 4,50 mmgr. d'androstérone par litre
5,40 — — — 24 h.

Observ. VI : M. P... (65 ans), intolérance eau distilbène :
T : 3,60 mmgr. d'androstérone par litre
4,95 — — — 24 h.

(1) Ces observations sont empruntées à M. le Professeur DARGET.

Observ. VII : M. D... (67 ans), efficacité du distilbène :
T : 3,25 mmgr. d'androstérone par litre
5,35 — — — 24 h.

Observ. VIII : M. V.... (66 ans), efficacité du distilbène :
T : 5,50 mmgr. d'androstérone par litre
et par 24 h.

Observ. IX : M... (68 ans), efficacité du distilbène :
T : 7,60 mmgr. d'androstérone par litre
10,65 — — — 24 h.

OObserv. X : M... (76 ans), efficacité du distilbène :
T : 4,60 mmgr. d'androstérone par litre

Observ. XI : M... (63 ans), intolérance au distilbène) :
T : 3,20 mmgr. d'androstérone par litre
4,80 — — — 24 h.

Observ. XII : M... (63 ans), efficacité du distilbène :
T : 9,8 mmgr. d'androstérone par litre
10,8 — — — 24 h.

Observ. XIII : M. M... (69 ans), efficacité du distilbène :
T : 4,10 mmgr. d'androstérone par litre
6,15 — — — 24 h.

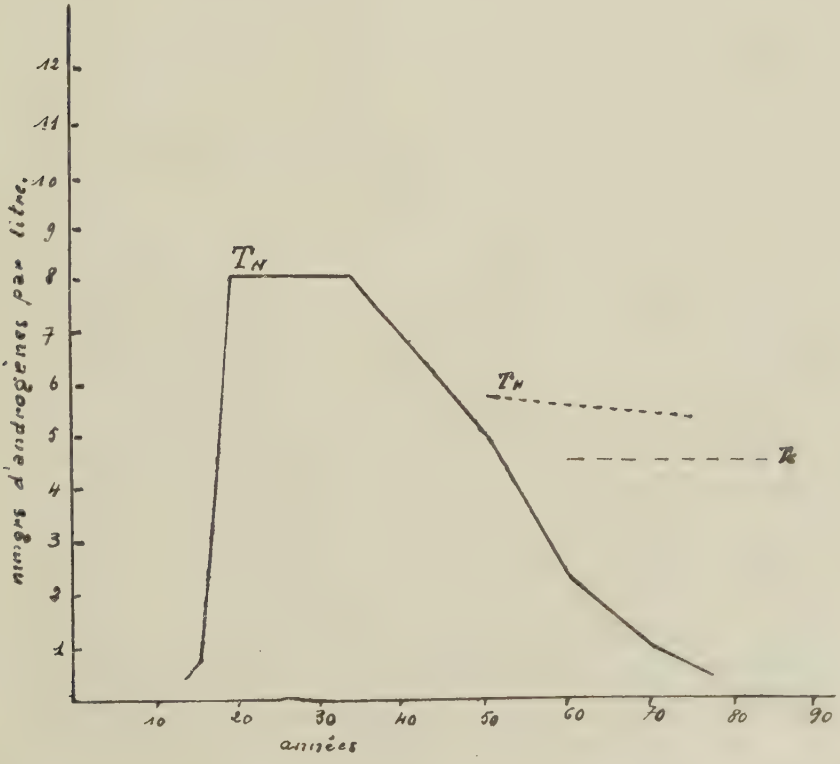
Observ. XIV : M... (65 ans), efficacité du distilbène :
T : 7,50 mmgr. d'androstérone par litre
12,00 — — — 24 h.

Observ. XV : M... (70 ans), efficacité du distilbène :
T : 5,5 mmgr. d'androstérone par litre
6,60 — — — 24 h.

Ainsi l'hypertrophie prostatique s'accompagnerait d'un taux moyen d'élimination des androgènes urinaires de 5,55 mmgr. par litre pour un âge moyen de 66 ans. Nos résultats sont donc sensiblement différents de ceux rapportés par Rusch et Kuxdert. Ils permettent de comprendre que dans douze cas sur quinze, la thérapeutique par l'œstrogène ait été d'une remarquable efficacité. Mais le fait intéressant ici est que ce taux moyen, proche il est

vrai, du taux d'élimination de nos malades cancéreux, lui est néanmoins supérieur.

Si l'on se reporte à la courbe que nous avons figurée ci-dessous — qui n'a d'ailleurs que la valeur d'un schéma — on constate que l'hyperandrogénie du cancer prostatique est toute relative, eu égard à l'âge moyen au cours duquel est susceptible de se manifester le néoplasme ; de plus, que le cancer, processus essentiellement malin, caractérisé par une multiplication cellulaire anarchique et illimitée, s'accompagne d'un taux d'élimination des androgènes inférieur au taux que l'on peut trouver dans l'hypertrophie ; enfin, que le chiffre qui, dans la moyenne des cas exprime T chez le cancéreux prostatique, est à peine supérieur à la moitié du chiffre traduisant T chez l'adulte jeune normal. Peut-on donc, en toute rigueur, faire reposer l'individualité ou tout au moins la cause du cancer prostatique sur une hyperandrogénie de valeur relative ? Il ne nous semble pas.



CONSIDERATIONS GENERALES

Qu'un corps comme le stilbœstrol, qui a permis à Lacassagne d'obtenir des adénocarcinomes mammaires chez la souris, se soit montré responsable d'effets thérapeutiques aussi puissants dans une affection où les androgènes — dérivés phénanthréniques voisins de certains carbures dits « cancérigènes » — jouent un rôle certain, voilà qui incite, a priori, aux spéculations les plus diverses. Il ne nous appartient pas de leur donner ici droit de cité. Les résultats de notre travail nous conduisent à penser que la genèse du cancer prostatique relèverait moins d'une augmentation de la quantité des androgènes en circulation que d'un trouble dans l'utilisation de ces androgènes par l'organisme. La perturbation d'équilibres humoraux complexes existant à l'état normal entre le testicule et les autres glandes, en particulier le système hypophyso-épiphyso-thalamique d'une part, et d'autre part, les modifications possibles de la sensibilité, vis-à-vis de l'hormone, des tissus récepteurs — en l'espèce la prostate — sont des facteurs dont il faudrait sans doute tenir compte dans la pathogénie du cancer de la prostate. Ils signalent à l'attention, sans leur apporter de solution, quelques inconnues du problème qui demeure entier : dysfonctionnement glandulaire probable, potentialités cancéreuses des cellules de l'individu, nature des causes qui tiennent sous leur dépendance le bouleversement chimique cellulaire, etc. Peut-être y a-t-il lieu, également, d'attacher quelque importance à l'existence chez l'homme de corps œstrogènes. On sait en effet que ces derniers se retrouvent dans le sang et dans les urines de l'homme. Ils seraient sécrétés en majeure partie par le testicule sous l'influence de principe folliculo-stimulants d'orígine

hypophysaire, et pour certains auteurs même, les androgènes seraient capables de leur donner naissance. Mais pas plus que l'existence de corps «ambo-sexuels », l'hypothèse d'une neutralisation à l'état normal des androgènes par les œstrogènes naturels ou vice-versa, n'a été prouvée.

Si nous voulions interpréter les résultats du traitement médicamenteux ou chirurgical, nous dirions que, la castration agit vraisemblablement en provoquant comme sur le plan expérimental, la régression du tissu prostatique normal ou pathologique, et les manifestations dysuriques ou métastatiques qui étaient engendrées par la néoplasie subissent la conséquence de cette action ; l'œstrogène de synthèse, en déterminant au niveau de la principale source d'hormone mâle de l'économie, une castration physiologique dont le retentissement prostatique et thérapeutique est similaire. Enfin, ne devons-nous pas prendre en note que les effets de l'œstrogène de Dodds sont sans doute renforcés par l'action proprement extra-génitale du médicament : stimulation des surrénales, diminution du métabolisme basal, augmentation du poids, enfin vaso-dilatation capillaire, cette dernière provoquant le relâchement du sphincter vésical et amorçant du même coup [1] la sédation de la dysurie.

Le stilbœstrol réunit, à son actif, les éléments d'un beau palmarès. Il eut été souhaitable qu'il leur ajoutât la cure radicale du cancer de la prostate ; hélas, la perception par le doigt de ce noyau dur qui persistera, nonobstant les améliorations cliniques les plus spectaculaires, montre bien que l'ennemi, s'il a cédé du terrain, n'a pas été défait pour autant. Rendons grâce cependant aux savants qui, par leur patient travail et leur ténacité, ont permis cette progression.

(1) Cette action est compatable à celle qui suit l'administration d'androgènes dans l'adénome prostatique et qui a pu faire croire à la légitimité de cette thérapeutique de l'hypertrophie.

CONCLUSIONS

I. — L'administration de diéthylstilbœstrol est susceptible dans près de la moitié des cas, de provoquer une amélioration on ne peut plus satisfaisante dans l'évolution clinique du cancer de la prostate.

II. — Le recul insuffisant du temps ne permet pas encore de dégager la vraie valeur de cette méthode thérapeutique ; son adoption ne contre-indique nullement l'emploi simultané des autres procédés utilisés jusqu'à ce jour, et le praticien se devra d'y faire appel en présence de tout cancer prostatique.

III. — Nous ne pensons pas qu'il faille invoquer pour expliquer la genèse du cancer, la seule augmentation de la quantité des androgènes en circulation.

IV. — Il ne nous semble pas que l'œstrogène, qui a pu se comporter comme substance cancérigène dans des conditions d'expérimentation déterminées, ait une action spécifique sur le cancer lui-même. Cette action nous paraît indirecte, par neutralisation des hormones mâles, dont le métabolisme s'est vraisemblablement vicié à un moment donné.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU :
Le Doyen,
R. DUPÉRIÉ

VU, BON A IMPRIMER,
Le Président,
RIVIÈRE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER,
Bordeaux, le 2 Avril 1946
le Recteur
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cibert (Jean), Pugeat et B. Ferreira Paulo. — La résection transurétrale dans le traitement du cancer prostatique (d'après 100 observations). *Académie de Chirurgie,* 16 juin 1943.
2. — La résection transurétrale dans le traitement du cancer prostatique (R. Couvelaire), in *La Ligue française contre le cancer,* livre jubilaire, 1918-1943.
3. Lacassagne (A.). — Apparition d'adéno-carcinomes mammaires chez les souris mâles traitées par une substance œstrogène synthétique (stilbœstrol). *Soc. Biol.,* 1938, 641-643.
4. Schockaert (A.). — Sur les œstrogènes synthétiques, particulièrement les stilbènes et leurs usages en thérapeutique.
5. Clarke et Viets. — *J. Am. Medical. Assoc.* N° 7, 13 février 1943, 499.
6. Nesbit et Cummings. — *J. Am. Med. As.* 120. 1. 109, 5 décembre 1942.
7. Heckel (N. J.) et Kreischner (H.-C.). — *J. A. M. A.,* 119, 1942, 1087.
8. Kalhe (P.-S.), Burns (F.-L.) et Schenken (H.-C.). — *Journ. Urology,* 48 (1942, 99).
9. De Gennes (L.) et Laroche (C.). — *Presse Médicale* n° 13. 31 mars 1945.

10. Simonnet et Robey (M.). — Les androgènes. Etude biologique, clinique et thérapeutique.

11. — Les androgènes, 161. — 12, 161. — 13. 32-37. 14, 162. — 15, 165. — 16, 150. — 17, 150-151.

18. Janowsky. — *Ber. Chem. Ges.* ; 1891, 24, 971.

19. Chevassu et Morel. — *C. R. Acad. Sc.* 1906, 143-966.

20. Peronnet (M.) et Truhaut (R.). — *J. Pharm. Chim.* 1933, viii, 18, 339.

21. Zimmermann (W.). — *Z. physiol. Chem.*, 1937, 245-47.

22. Vinnet (Mlle A.) et Beraut (E.). — Sur un indice cétonique mâle des urines humaines. *C. R. Soc. Biol.* Séance du 25-1-1941, tome 234, 59..

23. Simonnet et Robey. — Les androgènes, 156.

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS 13

PREMIERE PARTIE

STILBŒSTROL ET CANCER DE LA PROSTATE 15

CHAPITRE PREMIER. — QUELQUES GENERALITES CONCERNANT LA GRAVITE DU CANCER DE LA PROSTATE ET SA THERAPEUTIQUE. 17

CHAPITRE II. — EMPLOI DES ŒSTROGENES DE SYNTHESE 21

A) Le stilbœstrol 22

B) Stilbœstrol et cancer prostatique 24

DEUXIEME PARTIE

ANDROGENES ET CANCER PROSTATIQUE 39

CHAPITRE III. — ETUDE BIOLOGIQUE DES ANDROGENES.... 41

A) Origine des androgènes 41

B) Circulation et élimination des androgènes.. 44

CHAPITRE IV. — DOSAGE DES ANDROGENES 47

A) Dosages biologiques 47

B) Dosages chimiques 48

CHAPITRE V. — ETUDE DU TAUX D'ELIMINATION DES ANDROGENES AU COURS DU CANCER DE LA PROSTATE 51

A) Résultats du dosage des androgènes urinaires chez des malades cancéreux prostatiques non traités 51

B) Résultats du dosage des androgènes chez des malades cancéreux prostatiques traités par le stilbœstrol 53

C) Androgènes et hypertrophie prostatique.... 57

CONSIDERATIONS GENERALES 60

CONCLUSIONS. 63

BIBLIOGRAPUIE 65